

**Vesa Kiviniemi**  
FL  
Tilastotieteilijä, Fimea

**Piia Rannanheimo**  
Proviisori  
Lääketaloustieteilijä, Fimea

# Kannattaako harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuutta arvioida?

Harvinaislääkkeet on tarkoitettu pienille potilasryhmille. Ne saavat myyntiluvan hyvin rajallisella tutkimusnäytöllä, ja niiden hinta on usein huomattavan korkea. Tämän vuoksi perinteiset taloudellisen arvioinnin lähestymistavat ja päätöksentekokriteerit voivat soveltua huonosti harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuuden arviointiin.

**H**arvinaissairauksien hoitoon tarvitaan vaikuttavia ja turvallisia lääkkeitä. Sen lisäksi ne tulisi tuoda markkinoille sellaisella hinnalla, johon yhteiskunnalla on varaa. Harvinaislääkkeiden korkeaa hintaa on perusteltu muun muassa pienillä potilasmäärillä, hoitovaihtoehtojen puutteella (ns. unmet medical need) sekä korkeilla tutkimus- ja kehittämiskustannuksilla.

Toistaiseksi uusien, vuosina 2006–2015 myyntiluvan saaneiden, harvinaislääkkeiden tukkumyynnin arvo on Suomessa ollut pääsääntöisesti maltillinen (**taulukko 1**). Markkinoille tulee kuitenkin runsaasti harvinaislääkkeitä, minkä vuoksi harvinaislääkkeiden hinnoitteluun tulisi vaatia nykyistä enemmän kohtuullisuutta. Myös kustannusvaikuttavuustiedon

merkitystä harvinaislääkkeiden käyttöön liittyvässä päätöksenteossa voi olla tarpeen lisätä.

## Kuinka harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuutta arvioidaan?

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä verrataan hoidon kustannuksia ja terveysvaikutuksia yhteen tai useampaan vaihtoehtoiseen hoitoon tietystä käyttöaiheesta. Kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytetään tyypillisesti inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta (incremental cost-effectiveness ratio, ICER). Tällä vastataan kysymykseen: kuinka paljon uudella hoidolla aikaansaatu lisähyöty-yksikkö, esimerkiksi laatu-painotettu elinvuosi (QALY), maksaa hoitovaihtoehtoon verrattuna.

Kustannusvaikuttavuusanalyysit toteutetaan yleensä mallintamisen avulla. Mallintamiseen turvautaan esimerkiksi silloin, kun kaikkia analyyseissä tarvittavia tietoja ei ole kerätty yhdestä tutkimuksesta, tutkimuksissa ei ole mukana arvioinnin kannalta merkityksellisiä vertailuhaitoja tai tutkimuksissa on mitattu korvikemuuttujia elossaoloajan, oireellisten kliinisten päätapahtumien ja terveyteen liittyvän elämänlaadun sijaan. Mallintamiseen perustuvan analyysin tuloksiin vaikuttavat muun muassa erilaiset oletukset, menetelmälliset valinnat ja mallissa käytettyjen parametrien tarkkuus.

Yleisesti ottaen harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuuden tekninen arviointi voidaan toteuttaa samoin periaattein kuin muiden lääkkeiden kohdalla. Harvinaislääkkeiden kohdalla erityistä huomiota tulisi tosin kiinnittää analyyysiin liittyvän epävarmuuden hallintaan ja raportointiin. Erityisen harvinaisten lääkkeiden (ultra orphan medicinal products)

kohdalla täysimittaisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tekeminen ei kuitenkaan ole aina tarkoituksenmukaista. Tämä johtuu lääkevalmisteen korkeasta hinnasta ja siitä ettei analyyseissä tarvittavia tietoja kliinisiä vaikutuksista ole mitattu tutkimuksissa.

### Liittykö harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuuteen liikaa epävarmuutta?

Harvinaislääkkeet saavat myyntiluvan usein vähäisellä tutkimusnäytöllä, esimerkiksi vaiheen 2 tutkimuksilla, joissa ei ole vertailevaa tutkimushaaraa tai vertailuhaarana on lume. Tutkimusten tulosten muuttujina käytetään usein korvikemuuttujia, ja näyttö hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan, elämänlaatuun ja tautitapahtumien ilmaantumiseen on puutteellista. Tämän seurauksena kustannusvaikuttavuusanalyyseissä joudutaan tekemään lukuisia oletuksia ja yksinkertaistuksia liittyen puuttuvan tiedon hallintaan.

Menetelmällisten valintojen ja oletusten vaikutusta havainnollistavat eri analyyseissä saadut valtavat erot saman lääkeshoidon ICER-estimaateissa. Esimerkiksi Fabryn taudin entsyymikorvaushoidon ICER tavanomaiseen hoitoon verrattuna on yhdessä analyyseissä arvioitu olevan noin 3,3 miljoonaa €/QALY ja toisessa 350 000 €/QALY.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on siis yhtä luotettava kuin sen taustalla olevat oletukset ja menetelmäratkaisut sekä tieto kustannuksista ja tutkimusnäyttö terveysvaikutuksista. Parhaimmillaan kustannusvaikuttavuusanalyysien avulla onnistutaan kokoamaan ja raportoimaan olemassa oleva näyttö arvioitavien lääkeshoitujen odotetusta kustannuksista, terveysvaikutuksista ja kustannusvaikuttavuudesta sekä näihin liittyvästä epävarmuudesta. Pahimmillaan malli tuottaa harhaisia tuloksia, jotka eivät ole lainkaan käyttökelpoisia päätöksenteossa.



Taulukko 1. Myydyimmät, vuosina 2006–2015 myyntiluvan saaneet, harvinaislääkkeet Suomessa. Lähde: IMS Health 2016.

Lääkeaine	Käyttöaihe	Myyntilupa, vuosi	Tuokkumyynti 9/2015–8/2016, miljoonaa euroa
Lenalidomidi	Multippeli myelooma, manttelisolulyumfooma	2007	18,24
Atsatiidiini	Myelodysplastinen oireyhtymä, krooninen myelomonosyyttileukemia, akuutti myeloinen leukemia	2008	4,23
Sorafenibi	Maksa-, munuais- ja kilpirauhassyöpä	2006	3,29
Pirfenidoni	Idiopaattinen keuhkofibroosi	2011	3,24
Dasatinibi	Krooninen myeloinen leukemia, akuutti lymfaattinen leukemia, krooninen myelomonosyyttileukemia	2006	2,94
Nilotinibi	Krooninen myeloinen leukemia	2007	2,50
Karfiltsomibi	Multippeli myelooma	2015	1,76
Ikatibantti	Perinnöllinen angioedeema	2008	1,69
Masitentaani	Keuhkovaltimoiden verenpainetauti	2013	1,21
Pomalidomidi	Multippeli myelooma	2013	1,04
Muut (n=45)	-	-	10,86
<b>Yhteensä</b>	-	-	<b>51,00</b>



### **Voidaanko epävarmuutta vähentää?**

Harvinaislääkkeiden hoidollisiin tai taloudellisiin vaikutuksiin liittyvää epävarmuutta voidaan yrittää vähentää keräämällä lisänäyttöä. Tarkoituksenmukaista olisikin kehittää terveydenhuollon rekistereiden ja potilastietojärjestelmien käyttöä niin, että avo- ja laitoshoidossa käytettävistä harvinaislääkkeistä kerätään tietyt standardimuotoiset seuranta-tiedot. Kerättäviä tietoja voisivat olla esimerkiksi potilaskohtaiset kulutus- ja kustannustiedot yhdistettynä hoitotuloksiin.

Kerättyä lisänäyttöä voitaisiin hyödyntää myös erilaisten hallitun käytönoton- tai riskinjakosopimusten toimeenpanossa ja seurannassa. Näiden sopimusten tavoitteena on yleensä hallita käyttöön, hoitotuloksiin ja kustannuksiin liittyviä epävarmuustekijöitä.

Käyttöön otosta päätettäessä lisänäyttöä ei kuitenkaan voida hyödyn-

tää – päätökset on tehtävä nykyisen käytössä olevan tiedon perusteella. Lisänäytön hyödyntäminen tulee kyseeseen silloin kun lääkkeen hyötyjä ja kustannuksia arvioidaan uudelleen.

### **Harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuus – osa päätöksentekoa vai ajanhukkaa?**

Kustannusvaikuttavuusanalyysiin ja niiden käyttöön liittyy lukuisia hyviä puolia ja toisaalta heikkouksia. Rajoitteistaan huolimatta ne ovat useissa maissa yksi merkittävä tekijä käyttöönotto- ja korvattavuuspäätöksissä.

Jotta kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksia voidaan aidosti hyödyntää päätöksenteossa, tarvittaisiin perusteltu yhteiskunnallinen näkemys siitä, kuinka paljon olemme valmiita maksamaan vaikuttavamman mutta kalliimman hoidon lisähyödyistä. Tämä vaatisi maksuhalukkuuden kynnsarvon määrittelyä. Suomessa tällaista ei ole julkisesti määritelty. Kynnsarvon lisäksi tulisi määrittää

se, onko yhteiskunnan maksuhalukkuus suurempi harvinaissairauksien hoidossa verrattuna muihin sairauksiin. Tämä on viimekädessä arvovaihtoehto.

Kustannusvaikuttavuustietoa hyödynnettäessä on myös huomioitava, että niiden soveltamiseen liittyvät rajoitteet ilmenevät todennäköisimmin harvinaislääkkeiden kohdalla, koska tutkimustietoa on vähän. Tämän vuoksi on ensisijaisen tärkeää, että päätöksentekijä hahmottaa kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyvät epävarmuuden lähteet ja rajoitteet tapauskohtaisesti.

### **Mikä painaa puntarissa päätöksiä tehtäessä?**

Maksuhalukkuuden kynnsarvon sovellettavuus harvinaislääkkeiden käyttöön tai korvattavuuteen liittyvään päätöksentekoon voi yleisemminkin olla rajallinen. Toisin sanoen harvinaislääkkeen ICER-estimaatti on usein huomattavasti suurempi kuin ne maksuhalukkuuden kynnsarvot

joihin kirjallisuudessa yleisesti viitataan (esimerkiksi 20 000–30 000 €/QALY). Tilanne on korostunut erityisen harvinaisten lääkkeiden kohdalla, ja näissä tapauksissa kustannusvaikuttavuuden perinteiset kriteerit tuskin koskaan täyttyisivät.

Harvinaislääkkeisiin liittyvässä päätöksenteossa voi olla tarpeen huomioida erityisesti seuraavat asiat: lääkehoidon odotetut vaikutukset suhteessa sairauden vakavuuteen, mahdollisuus vaikuttaa taudin kulkuun lääkeshoidolla, lääkkeen mahdollisuus toimia katalyyttinä tulevalle lääkekehitykselle kyseessä olevan sairauden hoidossa ja lääkehoidon innovatiivisuus (erityisesti mahdollisuus hoitaa sairautta, johon ei ole olemassa toimivaa hoitoa).

Päätöksenteossa voivat lisäksi korostua väestön ja terveydenhuollon alati kasvavat odotukset, eettiset ja sosiaaliset arvot sekä lainsäädäntöön liittyvät seikat, erityisesti erittäin harvinaisten sairauksien kohdalla. Esimerkiksi julkinen terveydenhuolto maksaa Fabryn taudin entsyymikorvaushoidon eduskunnan oikeusasiain miehen linjauksen perusteella hoidon kustannusvaikuttavuudesta riippumatta. Siitä, miten eri tekijöitä tulisi harvinaislääkkeiden käyttöön liittyvässä päätöksenteossa painottaa, ei Suomessa ole toistaiseksi käyty merkittävää julkista keskustelua.

### Uusien harvinaislääkkeiden budjettivaikutus Suomessa on toistaiseksi vähäinen

Euroopan lääkeviraston (EMA) lääkehaun mukaan 93 harvinaislääkettä sai myyntiluvan vuosina 2006–2015. Fimean lääkkeiden perusrekisterin mukaan näistä on Suomessa kaupan 55 valmistetta kirjoitushetkellä. Näiden tukkumyynti kuluneen vuoden aikana (1.9.2015–31.8.2016) oli yhteensä noin 51 miljoonaa euroa (IMS Health 2016). Tämä on noin 2 % koko tukkumyynnistä vastaavalla ajanjaksolla. Kymmenen Suomessa eniten myydyntä uutta harvinaislääkettä, niiden kuluneen vuoden tukkumyynti, myyntiluvan myöntämisvuosi sekä käyttöaihe on esitetty **taulukossa 1**. Suurin osa harvinaislääkkeiden tukkumyynnistä näyttää kohdistuvan hematologisiin sairauksiin, esimerkiksi multippleliin myeloomaan.

Esitetyissä luvuissa ei kuitenkaan ole mukana sairaaloiden itse maahan-tuomia valmisteita. Tällainen valmiste on esimerkiksi ekulitsumabi. Sitä käytetään harvinaisten geneettisten sairauksien hoitoon, jotka aiheuttavat punaisten verisolujen hajoamista. Sen myynnin arvo tukkuhinnoin on ollut noin kaksi miljoonaa euroa kuluneen vuoden aikana.

Yleensä merkittävänä tekijöinä arvioinnin kohteita valittaessa ovat

terveysongelman yleisyys ja hoidon odotettavissa oleva budjettivaikutus. Näiden tekijöiden valossa uusien harvinaislääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiin ei tarvitse toistaiseksi kiinnittää erityishuomiota. Sen sijaan voisi olla mielekkäämpää neuvotella harvinaislääkkeiden hinnoittelusta esimerkiksi pohjoismaisena yhteistyönä. Tämä voisi edistää harvinaislääkkeiden tuloa Suomen markkinoille ja potilaiden käyttöön. ●

#### KIRJALLISUUTTA

- Dimond GA, Kaul S. Cost, effectiveness, and cost-effectiveness. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(1): 49–54.
- Drummond M, ym. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 3. painos. Oxford University Press 2005.
- Phillips C, Hughes D. HTAs and rare diseases: How to assess their cost-effectiveness? *Pharmaceuticals Policy and Law* 2011; 13: 161–5.
- Picavet E, ym. What is known about the cost-effectiveness of orphan drugs? Evidence from cost-utility analyses. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40(3): 304–7.
- Schuller Y, ym. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 92.
- Weintraub W, Cohen D. The Limits of cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 55–8.

### INKREMENTAALINEN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS-SUHDE (ICER)

lasketaan jakamalla vertailtavien hoitojen kustannusten erotus terveysvaikutusten erotuksella

$$ICER = (C1 - C2) / (E1 - E2),$$

missä

C = keskimääräiset kustannukset (costs)

E = keskimääräiset terveysvaikutukset (effects)

